



TITLE:

# 小脳が関係する認知活動の神経メカニズムの解析( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

山口, 健治

---

CITATION:

山口, 健治. 小脳が関係する認知活動の神経メカニズムの解析. 京都大学, 2016, 博士(文学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19428>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文は2018-07-06に公開

京都大学	博士（文学）	氏名	山口 健治
論文題目	小脳が関係する認知活動の神経メカニズムの解析		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>本論文は、小脳が関係する認知活動のなかでも、特に1秒以下の短時間処理に関する先行研究を概観し、これまで行った実験の結果をまとめ、今後なすべき研究について考察した。</p> <p>第1章では、動物の時間処理と小脳の関係について概観し、これまで明らかになっている知見と未だ不明である脳内メカニズムについて整理した。1990年代まで、小脳が担う機能は純粋な運動のみであると考えられてきたが、近年は小脳がいくつかの認知機能に深く関わっていることが報告されている。とりわけ1秒以下の短い時間間隔を単位とする時間処理の神経基盤については、多くの先行研究で小脳が関係していることが報告されている。しかし、このような短い間隔の時間表現が脳内でどのように使われ処理されているのか、未だ不明である。そのため本研究は「小脳の神経細胞はどのような活動パターンによって自発的運動のタイミングを表象しているのか」および「運動が同じでも異なるタイミング処理の種類（絶対的・相対的）で小脳の寄与は異なるのか」という二つの問題を設定し検討した。そして、ラットが一定の短い時間間隔に合わせて運動を繰り返すタイミング課題を考案した。</p> <p>第2章では、まずそのタイミング課題を訓練するため新たに開発した実験制御システムについて解説した。1秒以下の短い時間を制御しながら動物の行動を正確に測定するためには、高い時間分解能を持ち安定して動作する制御システムが必要となる。そこで、外部機器を操作する際に時間的な負荷が小さいマイコン（Arduino）を活用した新たな実験制御システムを設計し作製した。そして、タイミング課題実行中のラットが実際に時間処理を行っていることを、課題中の行動を解析することにより実証した。タイミング課題ではラットに対し、その前肢を使い一定の回数連続してタッチスイッチに触れることを要求した。この時、報酬を与える強化スケジュールとしてFR（fixed ratio）とDRL（differential reinforcement of low rate）の複合スケジュールを用いた。FRスケジュールとは、一定の反応数毎に報酬を与える強化スケジュールである。DRLスケジュールとは、前回の強化からの一定の時間経過後の反応に報酬を与える強化スケジュールである。今回のタイミング課題では、この2つの強化スケジュールを複合させ用いることで、一定の時間間隔をあけながら反応を一定回数繰り返すことをラットに訓練した。この課題を行うためには、ラットは経</p>			

過時間を処理しながら反応することが不可欠となる。また、報酬を得るまでに必要な反応の回数を操作することで、個々の反応を独立させて行うための絶対的タイミングと、連続した一連の反応として行うための相対的タイミングという、異なる時間処理を同じ運動反応でラットに行わせることが可能である。このタイミング課題を実際に訓練した結果、絶対的タイミングにおいても相対的タイミングにおいても、ラットの反応は最も効率的に報酬を得られる最短の時間間隔に集まった。この結果から、ラットはタイミング課題を十分学習し、時間処理をしながら反応を制御していることがわかった。

第3章では、絶対的タイミングと相対的タイミングそれぞれに小脳がどこまで寄与するか調べた。小脳が短時間の処理に関係することはこれまで多く報告されてきたが、絶対的・相対的という異なるタイミングとの関係については、いまだ議論が続いている。絶対的タイミングとは、ストップウォッチによる計時のように、時間間隔の絶対的な長さを測定するものであり、相対的タイミングとは、ダンスなどリズムを伴う運動の際に使われるような、連続して繰り返される時間間隔を全体として測定するタイミングである。このような異なる時間処理に小脳がどこまで寄与しているのか、タイミング課題を用い、小脳を一時的に不活性化する薬理的方法により検討した。その結果、絶対的タイミングを用いている際には、小脳の不活性化により正確なタイミング測定が崩れ反応が有意に乱れた。一方、相対的タイミングを用いている際には、小脳の不活性化による反応の乱れは生じなかった。これらの結果から小脳は、ストップウォッチのように実際の経過時間を測る絶対的タイミングの処理において重要な役割を持つことが明らかになった。

第4章では、小脳の神経細胞（ニューロン）がどのような活動によって運動のタイミングを処理しているのかについて実験的に検討した。そのため、第3章において小脳と関係していることが示された絶対的タイミングを用いながらタイミング課題を行っているラットの小脳皮質と、そこから入力を受けて他の部位に出力する深部小脳核のニューロン活動を測定した。その結果、小脳皮質に分布する特徴的なニューロンであるプルキンエ細胞の活動と、深部小脳核にあるニューロンの活動をそれぞれ同定することができた。そして、深部小脳核のニューロン活動を解析したところ、時間の計測を開始する1回目の反応時には活動の変化が見られなかったが、計測の終了となる2回目の反応時には活動が急激に抑制されることがわかった。またこのような活動の抑制は、時間の処理に失敗し間違ったタイミングで反応した時には見られなかった。これらの結果から、深部小脳核の活動を抑制することが、ストップウォッチの停止ボタンを押すことのように、時間間隔の処理を止める働きをしていることが示唆された。今回プルキンエ細胞の活動については十分なデータがとれなかったが、先

行研究により、その活動が深部小脳核の活動を抑制することが報告されているため、本研究で測定できた深部小脳核の活動抑制は、プルキンエ細胞による抑制が反映された可能性もある。今後は、深部小脳核のニューロンとプルキンエ細胞から同時に活動を記録することにより、小脳における時間情報処理のメカニズムがより明らかになると思われる。

最終第5章では、これまでに紹介してきた小脳と時間処理の関係に関する研究結果をまとめ考察した。特に第3章と第4章の実験によって、小脳が関わる時間情報処理の特性が明らかになってきたが、まだ多くの疑問が残っている。例えば、短い時間の処理を実現している小脳の神経回路に特徴的な可塑性シナプスのメカニズムや、抑制性の介在細胞や興奮性のゴルジ細胞の働きも全く不明である。小脳による時間処理の解明は研究途上であり、その進展は小脳における認知機能をさらに明らかにしていくうえで不可欠である。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、小脳が果たす認知機能のうち、特に時間情報の処理に焦点を当て、短い時間間隔を正確に処理しながら運動を制御するための神経メカニズムを解明しようとした意欲的研究である。

第1章では、動物の時間情報処理と小脳の関係について概観し、これまでに明らかになった知見と未だ不明であるメカニズムを整理することで、検討すべき問題を設定している。1990年代までは、小脳は運動の実行のみに関わると考えられてきた。しかし近年の研究により、小脳がいくつかの認知機能にも深く関わっていることがわかりつつあり、特に1秒以下の短い時間間隔を処理しながら運動を制御する機能の存在は、多くの研究者が指摘している。しかし、そのような時間情報処理と運動制御が小脳内でどのように行われているのかについては、未だ不明である。そこで論者は、「小脳の神経細胞（ニューロン）はどのような活動によって自発的運動のタイミングを表象しているのか」および「小脳は異なるタイミングによる運動制御の全てに関与するのか、それとも一部に関与するのか」という2つの問題を設定した。膨大な先行研究を網羅的に調べ、そこからの確に具体的な問題を導き出した力量は見事である。

第2章では、それらの問題を検討するために考案したラット用のタイミング課題と、その訓練に必要な制御システム、および実際に訓練した結果である行動データについて解説している。論者は、まず独自のタイミング課題を開発し、それを制御するために必要な高い時間分解能と安定した動作を備えた制御システムとして、イタリア製のワンボードマイコンを応用した実験制御システムを設計し作製した。この制御システムの詳細はすでに心理学の国内誌に発表しており、多くの反響を呼んでいる。そして、タイミング課題実行中のラットが実際に時間情報処理に基づき運動を制御していることを、課題中の行動を詳細に解析することで実証した。具体的には、異なる2つの強化スケジュール、すなわち報酬を与えるスケジュールを巧みに組み合わせ用いることで、一定の時間間隔をあけながら同じ運動を一定回数繰り返すことをラットに学習させた。また、報酬を得るまでに必要な運動の回数を操作することで、個々の運動を独立に行うための「絶対的タイミング」と、連続した一連の運動として行うための「相対的タイミング」という、異なる時間情報処理を同じラットに行わせることにも成功した。このような精緻な時間情報処理に基づく運動を、しかも種類の異なるタイミング運動としてラットに学習させた例はこれまでなく、その方法と行動解析の結果は、すでに神経科学の国際誌に発表している。

第3章では、絶対的タイミングと相対的タイミングそれぞれに基づく運動制御に小脳がどこまで関与するのかについて、小脳の働きを一時的に不活性化する薬理学的手法により調べた実験を紹介している。実験では、ラットが絶対的

タイミングを用いて運動している際、小脳の不活性化によりタイミングが崩れ運動が有意に乱れた。一方、相対的タイミングを用いている際は、小脳の不活性化による運動の乱れは生じなかった。これらの結果から、小脳は、ストップウォッチのように経過時間をその都度測るという絶対的タイミングの処理においてのみ、重要な役割を果たすことが明らかになった。この成果も、すでに神経科学の国際誌に発表している。

第4章では、小脳のニューロン活動がどのようにタイミングを処理しているのかについて調べた実験を紹介している。論者は、第3章において小脳との関係が示された絶対的タイミングに基づき課題を行っているラットの小脳皮質のニューロン活動と、そこから入力を受け他の部位に出力する深部小脳核のニューロン活動を測定した。その結果、深部小脳核にあるニューロンの活動が、時間の計測を開始する1回目の運動時には変化せず、計測の終了となる2回目の運動時に急激に抑制されることがわかった。すなわち深部小脳核の活動の抑制が、あたかもストップウォッチの停止ボタンを押すことのように、時間の計測を止める働きをしていることが明らかになった。

最終の第5章では、それまでに紹介した小脳と時間情報処理の関係に関する実験結果をまとめ、より広範な視点から考察している。論者は、第3章と第4章の実験によって、小脳が関わる時間情報処理の特性が明らかになってきたことを示しながらも、小脳の神経回路に特徴的な可塑性シナプスの働きや、抑制性の介在細胞や興奮性のゴルジ細胞の働きについてはまだ不明であることを指摘し、今後の研究方略について考察している。

このように本論文は、小脳と認知機能の関係を、時間情報処理という観点から明らかにした見事な研究である。一方、小脳の神経回路に最も特徴的であるプルキンエ細胞の働きについては、検討が不十分である。また、小脳が関わる認知機能を構成する時間情報処理以外の機能、例えば、運動の自己認識や運動イメージの生成などについても、本論文では全く触れていない。しかし論者が今後精力的に実験を進め、それらの問題についても解明していくであろうことは十分期待できる。

以上、審査したところにより、本論文は博士（文学）の学位論文として価値あるものと認められる。なお、2016年1月28日、調査委員4名が論文内容とそれに関連した事柄について口頭試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当分の間、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。